Aus dem Institut für Hygiene der Universität Düsseldorf
und dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene
an der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. Hans Werner Schlipköter
Abteilung für Experimentelle Pathologie
Leiter: Professor Dr. med. Werner Hilscher

---

# Histologische Untersuchungen zur Proliferation weiblicher und männlicher fetaler Geschlechtszellen bei NMRI-Mäusen vom 14. – 17. Tag p. c.

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Klaus Brall

1981

Aus dem Institut für Hygiene der Universität Düsseldorf
und dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene
an der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. Hans Werner Schlipköter
Abteilung für Experimentelle Pathologie
Leiter: Professor Dr. med. Werner Hilscher

---

# Histologische Untersuchungen zur Proliferation weiblicher und männlicher fetaler Geschlechtszellen bei NMRI-Mäusen vom 14. – 17. Tag p. c.

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Klaus Brall

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. Hilscher

Korreferent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Basler

M e i n e n  E l t e r n
u n d  C h r i s t i n e

INHALTSVERZEICHNIS


| | Seite |
|---|---|
| 1.o. Einleitung | 1 |
| 2.o. Material und Methode | 3 |
| 3.o. Ergebnisse | 5 |
| 3.1. Weibliche Geschlechtszellen | 5 |
| 3.2. Männliche Geschlechtszellen | 6 |
| 4.o. Diskussion | 8 |
| 5.o. Zusammenfassung | 13 |
| 6.o. Anhang | 14 |
| 6.1. Tabellen 1-4 | 14 |
| 6.2. Figuren 1-3 | 19 |
| 6.3. Schemata 1-3 | 25 |
| 6.4. Literaturverzeichnis | 29 |

## 1. Einleitung

Aus einem Schema von Mauléon (1967; Seite 129, Schema 1 - Fig. 1 -)ist zu ersehen, daß bei den Mammalia in der weiblichen Gonade als „Endprodukt" der Oogonienproliferation die Oocyten entstehen. Angegeben sind Zeitabschnitt der Oogonienproliferation und Zeitabschnitt der Oocytenentwicklung bis zum späten Pachytänstadium. Berücksichtigt wird die Oogenese der Ratte, der Maus, des Kaninchens , des Rindes, der Katze, des Schafes und der Menschen.

Durch die Untersuchung von Hilscher et al. (1972, 1974, 1976, 1978) konnte bei der Ratte nachgewiesen werden, daß in der männlichen Gonade die Kinetik der Geschlechtszellen der Kinetik der Oogonien und Oocyten entspricht. Im gleichen Zeitabschnitt, in dem die Oogonien im Ovar proliferieren, proliferieren im Testis die M-Prospermatogonien (multiplying prospermatogonia), im gleichen Zeitabschnitt, in dem die Oocyten entstehen, entstehen auch die $T_1$-Prospermatogonien (primary transitional prospermatogonia): Oogenese und Präspermatogenese entsprechen einander in ihrer Kinetik weitgehend (Schema 2 - Abb. 5 - Hilscher 1974, Seite 43. Schema 3 - Fig. 1 - Hilscher 1981).

Wartenberg (1976) hatte ähnliche Beobachtungen bei der Maus, Stachelmaus und beim Goldhamster erhoben. Auch sein Schüler Altmaier (1977) war anhand ausgedehnter autoradiographischer Untersuchungen an den Gonaden weiblicher und männlicher Mäusefeten zu einem gleichen Schluß gekommen wie Wartenberg: Auch bei der Maus entsprechen die Zeitabschnitte der Oogonienproliferation und Oocytenentstehung den Zeitabschnitten der M-Prospermatogonienproliferation und Entstehung der $T_1$-Prospermatogonien.

McLaren (1979, 1980) hingegen hatte darauf hingewiesen, daß bei der Maus die M-Prospermatogonien offensichtlich länger proliferieren als die Oogonien: „I think in our mice the male germ cells go through their last mitotic division before entering the stage of $T_1$-prospermatogonia somewhat later than the entry of the female germ cells into meiosis. On day 14 or 15 the testis still contains many mitotic prophases and postmitotic stages, but the female germ cells are virtually all in the prophase of meiosis."
Peters und Crohn (1967; Seite 161, Fig. 1), die bei ihren Zählungen nicht berücksichtigten, daß die Oocyten das Präleptotänstadium durchlaufen müssen, ehe sie in die meiotische Prophase eintreten, hatten offensichtlich die im Präleptotänstadium befindlichen Oocyten als Oogonieninterphasen interpretiert.

Um die vorliegenden Diskrepanzen zu entwirren, wurde die vorliegende Pilotstudie durchgeführt. Ihr Ziel war es, eine brauchbare Basis für weitere Untersuchungen auf dem Sektor der Oogenese und Präspermatogenese der Maus zu liefern. In der vorliegenden Studie wurde davon ausgegangen, daß nach der Zellteilung der fetalen weiblichen Geschlechtszellen aus den Rekonstruktionsphasen die „Postmitosen" entstehen, ganz typische Zellen mit prophaseähnlichem Kern, die entweder in die Oogonieninterphase oder in das Oocytenpräleptotänstadium übergehen. Von Hilscher et al. (1974, 1978) war das Postulat erhoben worden, daß die Oocyten und $T_1$-Prospermatogonien durch Teilung der letzten Generation der Oogonien bzw. M-Prospermatogonien entstehen, daß man aber nicht mit Sicherheit einer Zelle im Postmitosestadium ansehen könne, ob es sich um eine Oogonie bzw. M-Prospermatogonie oder um eine Oocyte bzw. $T_1$-Prospermatogonie handle.

## 2. Material und Methode

Als Versuchstiere dienten NMRI-Mäuse aus der Tierversuchsanlage der Universität Düsseldorf (Leiter: Herr Dr. Bieniek).

Untersucht wurden die fetalen Gonaden vom 14. bis zum 17. Tag post conceptionem.

Die benötigten Feten stammen von 1o bis 12 Wochen alten Tieren ab. Vor der Paarung kamen männliche und weibliche Tiere 3 Tage lang in optischen und olfaktorischen Kontakt. Auf diese Weise erfolgte die Synchronisation der Zyklen der weiblichen Tiere. Am Abend des 3. Tages kam je ein Männchen zu 1o Weibchen über Nacht in einen Käfig. Die Weibchen mit Vaginalpfropf wurden am Morgen des nächsten Tages in Einzelkäfige gesetzt. Diese Tiere wurden als trächtig angesehen. Der Tag, an dem die Feststellung des Vaginalpfropfes erfolgte, zählte als 1. Trächtigkeitstag bzw. Tag 1 p.c..
Am 14. - 17. Tag der Trächtigkeit erfolgte in der Zeit zwischen 11.oo und 11.3o Uhr die Exstirpation der Feten aus den Uteri und die Entnahme der Bauchsegmente mit den Gonaden. Zur Fixierung wurde Bouin'sche Lösung verwendet. Anschließend wurden die Präparate über eine aufsteigende Alkoholreihe und Xylol in Parablast eingebettet. Von den Parablastblöcken erfolgte dann die Anfertigung 5 µm dicker Schnitte der Bauchsegmente mit den Gonaden und deren Färbung in Hämalaun und Eosin.
Zur Auswertung kamen die Schnitte, welche die Gonaden enthielten, und zwar von jedem Fetaltag 2 Ovarien und 2 Testes. Jeweils 1.ooo Geschlechtszellen wurden ausgezählt.

Bestimmt wurden bei den weiblichen Geschlechtszellen die Interphasen, Prophasen, Metaphasen, Anaphasen, Telophasen und Rekonstruktionsphasen sowie postmitotische Zellen, Oocyten im Präleptotän, Leptotän, Zygotän und Pachytän, atretische Pro- und Metaphasen und nicht bestimmbare degenerierte Geschlechtszellen. Bei den männlichen Geschlechtszellen wurden Interphasen und die verschiedenen Mitosephasen (s.o.) ausgezählt.

## 3. Ergebnisse

### 3. 1.) Weibliche Geschlechtszellen

Am Tag 14 p.c. beträgt der prozentuale Anteil an der Gesamtgeschlechtszellpopulation für die Oogonien in Interphase 12,6%, für die Oogonien und Oocyten im Postmitosestadium 19,5%, für die Oocyten im Präleptotänstadium 3o,6% und für die Geschlechtszellen in Mitose 32,3%. 3o,9% von den insgesamt 32,3% Mitosen sind Prophasen. Der Anteil der degenerierten Geschlechtszellen beträgt 5%.

Am Tag 15 p.c. beläuft sich der prozentuale Anteil an der Gesamtgeschlechtszellpopulation für die Oogonien in Interphase nur noch auf 3%, für die Oogonien und Oocyten im Postmitosestadium auf 1o,9%, für die Oocyten im Präleptotänstadium 46,4% und für die Geschlechtszellen in Mitose 1,1%. Der Anteil an degenerierten Geschlechtszellen beträgt 16,2%. Die restlichen 22,4% der Zellen liegen in der meiotischen Prophase vor, davon 13,6% Leptotäne, 6,8% Zygotäne, 1,4% Pachytäne und o,6% atretische Metaphasen. Atretische Prophasen wurden bereits unter die Degenerationen subsumiert.

Am 16. Fetaltag finden sich keine Oogonien mehr bis auf einige Prophasen (o,5%), die Postmitosen liegen bei 3%, die Degenerationen machen 4,4% aus.
Im Meiosestadium befinden sich 3,5% Präleptotäne, 3,9% Leptotäne, 5o,8% Zygotäne und 33,9% Pachytäne.

Am 17. Fetaltag finden sich nur noch 1,3% degenerierte Zellen, 2,1% zygotäne und 96,6% pachytäne Oocyten.

In der Übersicht ergeben sich für die großen Mitoseindices folgende Werte:

14. Tag: 32,3%
15. Tag: 1,1%
16. Tag: 0,5%
17. Tag: 0,0%

Mithin ist die Proliferationsaktivität der Oogonien am Tag 16 p.c. beendet, das Gros der Geschlechtszellen sind Oocyten, die sich bereits im Pachytänstadium befinden.

3. 2.) Männliche Geschlechtszellen

Am Tag 14 p.c. befinden sich 59,5% der männlichen Geschlechtszellen in Interphase, 14,1% im Postmitosestadium und 24,6% in der Mitose.
Wie bei der weiblichen Geschlechtszell-Linie ist der Anteil der Prophasen mit 22,1% außerordentlich hoch. Der Anteil an degenerierten Zellen beträgt 1,8%.

Am 15. Fetaltag beträgt der Anteil der Interphase an der Gesamtzellzahl 92%, der große Mitoseindex beläuft sich auf 2,2%. Die Postmitosen machen 4,9% aus und 0,9% der ausgezählten Zellen sind degeneriert.

Am 16.Fetaltag verringert sich der Anteil der Mitosen weiter auf 1,4% der Zellen zugunsten der Interphasen, die nunmehr einen Anteil von 95,3% bestreiten. Auch die Anzahl der Postmitosen ist rapide auf o,9% abgefallen. Ein leichter Anstieg ist bei den Degenerationen zu verzeichnen, die jetzt 2,4% ausmachen. Hierbei finden sich recht atypische Formen, so zwei pachytänähnliche Zellen und zwei „atretische Prophasen".

Am 17. Fetaltag scheint die Mitose nun abgeschlossen zu sein, 98,8% der Zellen liegen als Interphase vor, 1,2% sind Degenerationen.
Mitosephasenkerne finden sich nicht bis auf eine Telophase, bei der es sich möglicherweise um eine aberrierende Zelle unter dem Einfluß des Mesonephrons handelt.

Zusammenfassend seien die Mitoseindices dargestellt:

14. Tag p.c.: 24,6%
15. Tag p.c.: 2,2%
16. Tag p.c.: 1,4%
17. Tag p.c.: o,o%

Mithin ist die Proliferationsaktivität der M-Prospermatogonien am Tag 16 p.c. weitgehend und am Tag 17 p.c. vollständig abgeschlossen.

## 4. Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen haben ergeben, daß die bei der Ratte beobachtete Parallelität zwischen Oogonien und M-Prospermatogonien einerseits und Oocyten und $T_1$-Prospermatogonien andererseits auch für die Maus zutrifft. Allerdings dauert die Proliferationsphase der M-Prospermatogonien offensichtlich etwas länger als die der Oogonien:
Ein kleiner Prozentsatz der männlichen Geschlechtszellen proliferiert zu einem Zeitpunkt, zu dem die weiblichen Geschlechtszellen ihre Teilung bereits abgeschlossen haben (Tabellen 1-4; Fig. 1). Obwohl bei der Maus die Trächtigkeitsdauer und der Zeitabschnitt der Proliferation von Oogonien und M-Prospermatogonien kürzer sind als bei der Ratte, decken sich die Endabschnitte der Proliferationsphase beider Geschlechtszelltypen weniger präzise als bei der Ratte.

Bei einer flüchtigen Durchmusterung der histologischen Präparate von Ovarien und Testes während der Proliferationsphase der Oogonien und M-Prospermatogonien gewinnt der Betrachter den Eindruck, daß die Interphasen der beiden Geschlechtszelltypen relativ selten vertreten sind, während Geschlechtszellen in Prophase und im Postmitosestadium sehr häufig vorkommen. Dieser erste Eindruck wird durch die quantitativen Auswertungen zwar etwas abgeschwächt, aber im Prinzip bestätigt (Tabellen 1-4; Fig. 4).

Der Prozentsatz der Prophasen ist am Tag 14 p.c. mit 31% bei den weiblichen und mit 22% bei den männlichen Geschlechtszellen außerordentlich hoch. Bei der Ratte liegen die entsprechenden Werte wesentlich niedriger (Rehme, 1978, Dorten und Peschel, 1980), und zwar um den Faktor 7-10. Den gefundenen Werten nach zu urteilen, befinden sich die Oogonien der Maus längere Zeit in der Prophase als die M-Prospermatogonien, da ihr prozentualer Anteil an der Gesamtgeschlechtszellpopulation höher liegt als der der M-Prospermatogonien. Auch das Postmitosestadium ist bei den weiblichen Geschlechtszellen mit Werten von 20% und 11% an den Tagen 14 p.c. und 15 p.c. häufiger vertreten als bei den männlichen Geschlechtszellen mit Werten von 14% und 5%. Ein ähnlicher Befund wurde auch von Dorten und Peschel (1980) bei der Ratte erhoben. Allerdings waren hier die Unterschiede deutlich ausgeprägt: Einem mittleren Wert von 7% bei den weiblichen Geschlechtszellen stand ein mittlerer Wert von 2% bei den männlichen Geschlechtszellen gegenüber. Demgegenüber ist der prozentuale Anteil der Interphasen an der Gesamtgeschlechtszellpopulation mit Werten von 43% und 49% (Oogonien und präleptotäne Oocyten) bei den weiblichen und 49% und 92% (M-Prospermatogonien und $T_1$-Prospermatogonien) an den Tagen 14 p.c. und 15 p.c. niedrig. Das starke Ansteigen des Wertes für die Interphasen bei den männlichen Geschlechtszellen gegenüber den weiblichen Geschlechtszellen ist dadurch bedingt, daß sich bereits 23% der letzteren in der meiotischen Prophase befinden.

Das Postmitosestadium wird häufig als „Präleptotäne Chromosomenkondensation" fehlinterpretiert (Luciani, 1977; Gondos, 198o).
So schreibt Gondos (198o):
„We have recently noted that rabbit testicular germ cells proceed through preleptotene stages at a time corresponding to the onset of meiosis in the ovary, but are prevented from advancing further into meiosis. Theese findings have been corroborated by cytofluorometric studies indicating that the germ cells arrested in a postsynthetic phase. In the cat (Ohno et al., 1962) and human (Luciani et al., 1977) fetal testis, it has also been shown that germ cells enter preleptotene stages at the time that ovarian germ cells begin oogenesis, but further progress is blocked".

Wie Hilscher et al. (1974), Adamek et al. (1975) sowie Dorten und Peschel (198o) durch histologische, autoradiographische sowie durch kernvolumetrische Untersuchungen feststellen konnten, ist das umstrittene Stadium aber in der Tat ein „Postmitosestadium":
Es entwickelt sich allmählich aus der Rekonstruktionsphase (Adamek et al., 1975), in der die neu gebildeten Kerne eine bohnenförmige Gestalt besitzen und geht allmählich in die Interphase über. Morphologisch ist der Postmitosekern durch Chromatinbröckel gekennzeichnet, die teils der Kernmembran anliegen, teils im Karyoplasma verteilt sind. Dadurch erhalten die Postmitosephasekerne einen „krustenförmigen Aspekt" (Hilscher et al., 1974).

Daß das Postmitosestadium kein Stadium „präleptotäner Chromosomenkondensation" bzw. ein Postmitosestadium darstellt, zeigen die autoradiographischen Untersuchungen von Hilscher et al. (1974):
Die Oocyten durchlaufen am Ende des Präleptotänstadiums die S-Phase, um dann nach einer sehr kurzen $G_2$-Phase in das Leptotänstadium der meiotischen Prophase einzutreten, die $T_1$-Prospermatogonien hingegen durchlaufen ihre S-Phase erst um den 5. Lebenstag, also etwa 9-1o Tage später. Sie sind daher erst danach (also nach Durchlaufen der S-Phase) als „postsynthetisch" anzusprechen. Zumindest gilt dies für die Ratte. Bei der Maus liegen die Dinge insofern komplizierter, als die beiden Stadien „Prophase" und „Postmitosephase" einen wesentlich größeren prozentualen Anteil an der Gesamtgeschlechtszellpopulation bilden als bei der Ratte und daß diese beiden Phasen mitunter kaum voneinander zu unterscheiden sind.

Überdies hat schon Rauh (1926) den Entwicklungsprozeß der Rattenoocyten von der Mitose bis zur Meiose detailliert abgebildet (Fig. 2) und beschrieben:
„Die hauptsächlich im Zentrum des Ovariums und in den Strängen der Hilusgegend auftretenden jungen Oocyten wachsen heran. Ihre Kerne werden schon sphärisch, die Chromatinplättchen lösen sich langsam auf (Abb. 53,54). Dabei beginnt das Netzwerk des Kernes immer deutlicher zu werden, das Chromatin verteilt sich auf seine Fäden". Rauh (1926) war es auch, der darauf hinwies, daß bereits die Oogonien zunächst ein Stadium durchlaufen, das dem der Oocyten in seiner Abb. 52 sehr ähnlich ist (Fig. 3).

Er schreibt hierüber: „Man sieht in Abb. 26, wie die Kernoberfläche noch unregelmäßig ist, dabei einige Chromosomen noch leidlich erhalten sind. Das Charakteristische ist aber die Ansammlung des Chromatins in flachen, vieleckigen (meist 5-6eckigen) Plättchen an den Knotenpunkten des Kerngerüstes (Abb. 27). Die Abb. 28 und 29 zeigen, wie der Kondensationsprozeß seinen Fortgang nimmt und wie das Chromatin zum Schluß wieder in 3-4 Nucleolen sich sammelt".

## 5. Zusammenfassung

Um die Kinetik der fetalen Geschlechtszellen der Maus während des Endabschnittes der Proliferation von Oogonien und M-Prospermatogonien zu untersuchen, werden die weiblichen und männlichen Gonaden von 14-17 Tage alten Mäusefeten histologisch untersucht und die Prozentsätze der einzelnen Interphasen- und Mitosestadien der weiblichen und männlichen Geschlechtszellen bestimmt („crude counts", das heißt „rohe Werte der Zählungen", die nicht durch Bestimmung der Schnittdicke und der Kerndurchmesser in „true counts", das heißt „wahre Werte der Zählungen" umgerechnet werden).

Anhand der vorliegenden Zählungen ergeben sich für die weiblichen Geschlechtszellen folgende Werte für die Mitoseindices:

32,3% am Tag 14 p.c.,
1,1% am Tag 15 p.c.,
0,5% am Tag 16 p.c.,
0,0% am Tag 17 p.c.

und für die männlichen Geschlechtszellen:

24,6% am Tag 14 p.c.,
2,2% am Tag 15 p.c.,
1,4% am Tag 16 p.c.,
0,0% am Tag 17 p.c..

Mithin ist die Proliferationsaktivität der Oogonien und M-Prospermatogonien am Tag 17 p.c. vollkommen abgeschlossen.

## 6. Anhang

### 6.1. Tabellen 1-4

In den Tabellen 1-4 sind die Zahlenwerte der differenzierten Geschlechtszellen in absoluten Zahlen und in Promille angegeben.
Auf der Horizontalen sind die Entwicklungsstadien der Zellen aufgetragen, auf der Vertikalen findet sich das Alter der Präparate in Fetaltagen. Es wurden jeweils 2 Tiere gleichen Fetalalters untersucht, die mit a) und b) gekennzeichnet sind. Für jeden Fetaltag wurde außerdem der Mittelwert der Zellarten angegeben.
Die Tabellen 1 und 2 enthalten die Zahlenwerte der weiblichen Geschlechtszellen, die Tabellen 3 und 4 die der männlichen Zellen.

Es wurden folgende Abkürzungen verwendet:

| | | |
|---|---|---|
| d.p.c. | = | dies post conceptionem |
| Pro | = | Prophase |
| Meta | = | Metaphase |
| Ana | = | Anaphase |
| Telo | = | Telophase |
| Rek | = | Rekonstruktionsphase |
| PM | = | Postmitose |
| AP | = | Atretische Prophase |
| AM | = | Atretische Metaphase |
| $\bar{x}$ | = | Mittelwert |

TAB. 1

♀

+ mit Degenerationen

Absolute Zahlen

| d.p.c. | Tier | Interphase | Pro | Meta | Ana | Telo | Rek. | PM | + AP | Präleptotän | Leptotän | Zygotän | Pachytän | AM | Summe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | a | 163 | 355 | 5 | 3 | 1 | 1 | 165 | 25 | 311 | | | | | 1029 |
| 14 | b | 101 | 295 | 16 | 3 | 1 | | 249 | 81 | 335 | | | | | 1081 |
| | $\bar{x}$ | 132 | 325 | 20,5 | 3 | 1 | 0,5 | 207 | 53 | 323 | | | | | 1055 |
| | a | 32 | 7 | 0 | 0 | 3 | 2 | 115 | 169 | 488 | 143 | 72 | 15 | 6 | 1052 |
| 15 | b | 26 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 105 | 117 | 528 | 151 | 49 | 24 | 0 | 1015 |
| | $\bar{x}$ | 29 | 11 | 0 | 0 | 1,5 | 1 | 110 | 143 | 508 | 147 | 60,5 | 19,5 | 3 | 1033,5 |
| | a | | 2 | | | | | 35 | 45 | 54 | 68 | 747 | 335 | | 1286 |
| 16 | b | | 9 | | | | | 33 | 54 | 28 | 25 | 430 | 413 | | 992 |
| | $\bar{x}$ | | 5,5 | | | | | 34 | 49,5 | 41 | 46,5 | 588,5 | 374 | | 1139 |
| | a | | | | | | | | 20 | | | 33 | 916 | | 1013 |
| 17 | b | | | | | | | | 6 | | | 11 | 1053 | | 1070 |
| | $\bar{x}$ | | | | | | | | 13 | | | 22 | 984,5 | | 1041,5 |

TAB.2

♀

+ mit Degenerationen

Promillezahlen

| d.p.c. | Tier | Interphase | Pro | Meta | Ana | Telo | Rek. | PM | + AP | Prälepto-tän | Lepto-tän | Zygo-tän | Pachy-tän | Atret. Metaphase |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | a | 158,4o | 345,o | 4,85 | 2,92 | o,97 | o,97 | 16o,34 | 24,29 | 3o2,23 | | | | |
| 14 | b | 93,43 | 272,9o | 14,8o | 2,78 | o,93 | | 23o,34 | 74,93 | 3o9,9o | | | | |
| | $\bar{x}$ | 125,92 | 3o8,95 | 9,83 | 2,85 | o,95 | o,49 | 195,34 | 49,61 | 3o6,o7 | | | | |
| | a | 3o,42 | 6,65 | o,o | o,o | 2,85 | 1,9o | 1o9,32 | 16o,65 | 463,88 | 135,93 | 68,44 | 14,26 | 5,7o |
| 15 | b | 25,61 | 14,77 | o,o | o,o | o,o | o,o | 1o3,44 | 115,28 | 52o,2o | 148,77 | 48,72 | 23,65 | o,o |
| | $\bar{x}$ | 28,o2 | 1o,71 | o,o | o,o | 1,43 | o,95 | 1o6,38 | 137,96 | 492,o4 | 142,35 | 58,38 | 18,77 | 2,85 |
| | a | | 1,56 | | | | | 27,3o | 35,o3 | 39,9o | 53,o4 | 582,66 | 261,3o | |
| 16 | b | | 9,o7 | | | | | 33,27 | 54,43 | 29,23 | 25,2o | 433,46 | 416,33 | |
| | $\bar{x}$ | | 5,32 | | | | | 3o,29 | 44,73 | 34,57 | 39,12 | 5o8,o6 | 338,81 | |
| | a | | | | | | | | 19,74 | | | 32,58 | 947,68 | |
| 17 | b | | | | | | | | 5,6o | | | 1o,28 | 984,11 | |
| | $\bar{x}$ | | | | | | | | 12,67 | | | 21,43 | 965,89 | |

TAB.3

♂

+ davon 2 Pachytäne
++ davon 1 Atret. Prophasen

Absolute Zahlen

| d.p.c. | Tier | Interphase | Pro | Meta | Ana | Telo | Rek. | PM | Deg. | Summe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | a | 597 | 343 | 18 | 1o | 1 | 3 | 72 | 2o | 1o64 |
| 14 | b | 642 | 118 | 7 | 6 | 3 | 3 | 221 | 18 | 1o18 |
| | $\bar{x}$ | 619,5 | 23o,5 | 12,5 | 8 | 2 | 3 | 186,5 | 19 | 1o41 |
| | a | 1o33 | 22 | 4 | 2 | 2 | 1 | 85 | 8 | 1157 |
| 15 | b | 952 | 17 | 1 | o | o | o | 2o | 1o | 1ooo |
| | $\bar{x}$ | 992,5 | 19,5 | 2,5 | 1 | 1 | o,5 | 52,5 | 9 | 1o78,5 |
| | a | 938 | 9 | 9 | 2 | o | 1 | 7 | 35 | 1oo1 |
| 16 | b | 1163 | 7 | 1 | | | | 13 | 18 + | 12oo |
| | $\bar{x}$ | 1o5o,5 | 8 | 5 | 1 | o | o,5 | 1o | 25,5 | 11oo,5 |
| | a | 1o53 | o | o | o | 1 | o | 3 | 14 | 1o71 |
| 17 | b | 1o9o | | | | | | 8 | 12 ++ | 111o |
| | $\bar{x}$ | 1o71,5 | o | o | o | o,5 | o | 5,5 | 13 | 1o9o,5 |

TAB.4

+ davon 2 Pachytäne
= 1,66%

++ davon 2 Atret. Prophasen
= o,18%

♂

Promillezahlen

| d.p.c. | Tier | Interphase | Pro | Meta | Ana | Telo | Rek. | PM | Deg. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | a | 561,09 | 322,37 | 16,92 | 9,4o | o,94 | 2,82 | 67,67 | 18,79 |
| 14 | b | 63o,65 | 115,91 | 6,88 | 5,89 | 2,95 | 2,95 | 217,09 | 17,68 |
| | $\bar{x}$ | 595,1o | 221,42 | 12,o1 | 7,69 | 1,92 | 2,88 | 14o,73 | 18,25 |
| | a | 892,83 | 19,o1 | 3,46 | 1,73 | 1,73 | o,86 | 73,47 | 6,91 |
| 15 | b | 952,oo | 17,oo | 1,oo | o | o | o | 2o,oo | 1o,oo |
| | $\bar{x}$ | 92o,26 | 18,o8 | 2,32 | o,93 | o,93 | o,46 | 48,68 | 8,34 |
| | a | 937,o6 | 8,99 | 8,99 | 2,oo | o | 1,oo | 6,99 | 34,96 |
| 16 | b | 969,17 | 5,83 | o,83 | o | o | o | 1o,83 | 15,oo + |
| | $\bar{x}$ | 953,12 | 7,41 | 4,91 | 1,oo | o | o,5o | 8,91 | 24,98 |
| | a | 983,33 | o | o | | o,92 | o | 2,78 | 12,97 |
| 17 | b | 981,99 | o | | | | | 7,2o | 1o,81 ++ |
| | $\bar{x}$ | 982,66 | o | o | | o,46 | o | 4,99 | 11,89 |

## 6.2. Figuren 1-3

Figur 1 Das Säulendiagramm zeigt im oberen Abschnitt die Geschlechtszellen der weiblichen Linie, aufgeteilt nach Interphasen, Prophasen, Meta- bis Telophasen, Postmitosen, präleptotäne, leptotäne, zygotäne, pachytäne Oocyten sowie Degenerationen in Promille.

In der unteren Hälfte die Geschlechtszellen der männlichen Linie, ebenfalls in Promille, gegliedert nach Interphasen, Prophasen, Mitosen, Postmitosen und Degenerationen.

In der Diagonalen sind jeweils die Fetaltage 14-17 für die einzelnen Zellarten aufgetragen.

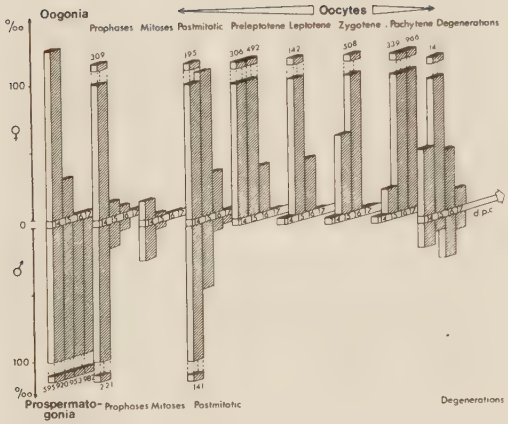

Oogonia
Oocytes
Prophases Mitoses Postmitotic Preleptotene Leptotene Zygotene Pachytene Degenerations
‰
100
♀
0
♂
100
‰
309
195
306 492
142
508
339 960
14
d.p.c.
597 920 053 082 221
141
Prospermato-gonia
Prophases Mitoses Postmitotic
Degenerations

FIG.1

Figur 2 Entwicklung der Oocyten der Ratte von der Mitose der letzten Oogoniengeneration (Telophase, Abb. 49) über die Rekonstruktionsphase (Abb. 5o, 51), das Postmitosestadium (Abb. 52), das Präleptotänstadium (Abb. 54) in das Leptotänstadium der meiotischen Prophase (Abb. 55). Aus Rauh, 1926.

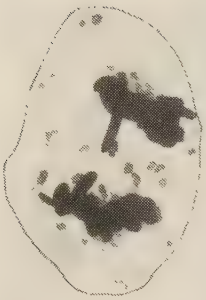


Abb. 49. Oogonien-dyaster. 17 Tage p. c. Fixierung Kalium-bichromat-Eisessig.

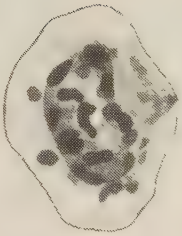


Abb. 50. Tochter-zelle nach der Oogonienteilung.

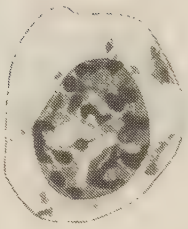


Abb. 51. Tochterzelle mit noch nicht völlig rekonstruiertem Kern.

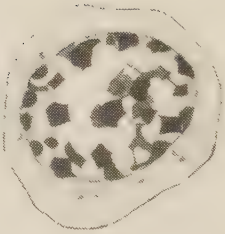


Abb. 52. Oocyt mit Chromatinplättchen.

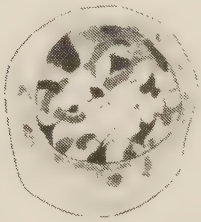


Abb. 53. Oocyt mit Chromatinplättchen. $17\frac{1}{2}$ Tage p. c. Fixiert nach *Allen*.

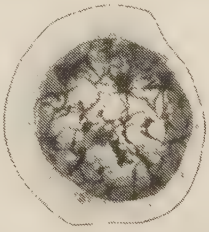


Abb. 54. Oocyt im Übergang zum Leptotaen. $17\frac{1}{2}$ Tage p. c.

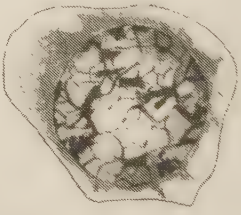


Abb. 55. Oocyt im Leptotaen. 18 Tage p. c. Fixiert nach *Flemming*.

FIG. 2

Figur 3 Entwicklung der Oogonien der Ratte von der Mitose (Telophase, Abb. 24) über die Rekonstruktionsphase (Abb. 25), das „Postmitosestadium" (Abb. 26,27) in die Interphase (Abb. 28, 29, 30). Aus Rauh, 1926.

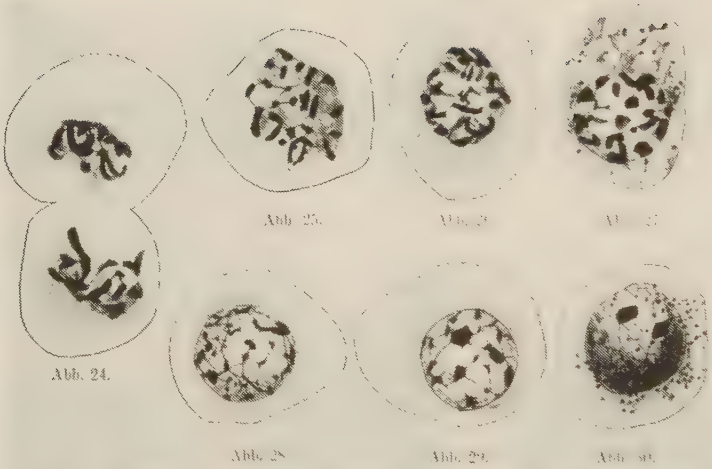


Abb. 24.

Abb. 25.

Abb. 28

Abb. 29.

Abb. 30.

Abb. 24. Tochterzellen kurz nach der Trennung. $15^1/_8$ Tage p. e. Fixiert nach *Allen*.
Abb. 25. Oogonie in Kernrekonstruktion. $15^1/_2$ Tage p. e.
Abb. 26. Junge Oogonie. $15^1/_2$ Tage p. e.
Abb. 27. Oogonie mit Chromatinplättchen. $15^1/_2$ Tage p. e. Fixierung Kaliumbichr.-Eisessig
Abb. 28. Oogonie mit Nucleolenbildung, Verschwinden der Chromatinplättchen. $15^1/_2$ Tage p. e. Fixiert nach *Allen*.
Abb. 29. Oogonie mit Nucleolenbildung. $15^1/_2$ Tage p. e.
Abb. 30. Junge Oogonie mit Chondriosomen. Fixiert nach *Flemming*.

FIG.3

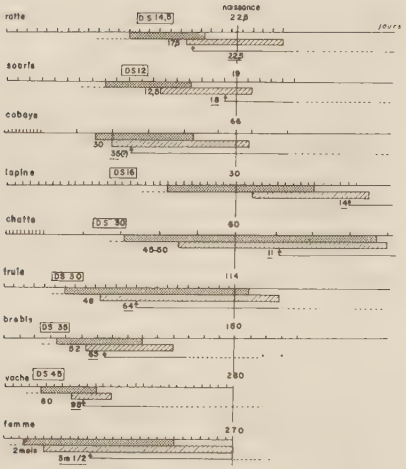
## 6.3. Schemata 1-3

Schema 1:

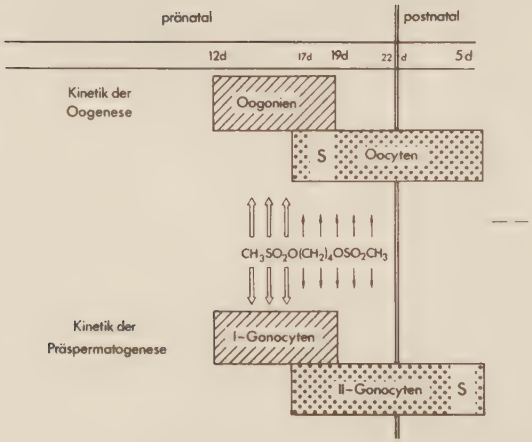
Kinetik der Oogenese bei Ratte, Maus, Meerschweinchen, Kaninchen, Katze, Schaf, Rind und Mensch.
Die erste gepunktete Quersäule gibt den Zeitabschnitt an, in dem die Oogonien proliferieren, die schräggestreifte Quersäule den Zeitabschnitt, in dem die Entwicklung der Oocyten vom Leptotän- bis zum späten Pachytänstadium reicht. Der Pfeil zeigt den Beginn ausgedehnter Degeneration an. D S markiert den Zeitpunkt der Gonadendifferenzierung. Aus Mauléon, 1967, Fig. 1.

Schema 2:

Vergleich der Kinetik von Oogenese und Präspermatogenese der Wistarratte. Oogonien und I-Gonocyten = M-Prospermatogonien einerseits sowie Oocyten und II-Gonocyten = $T_1$-Prospermatogonien andererseits sind Parallelpopulationen. Die S-Phase der Oocyten findet pränatal, die der $T_1$-Prospermatogonien postnatal statt.
Wird Myleran (Busulphan) trächtigen Ratten i.p. am 14., 15. und 16. Fetaltag gegeben (große Pfeile), so gehen Oogonien und M-Prospermatogonien zugrunde: wird das Cytostaticum ab 17. Fetaltag gegeben (kleine Pfeile), so überleben die Oocyten und zunächst auch die $T_1$-Prospermatogonien. Aus Hilscher, 1974, Abb. 5.



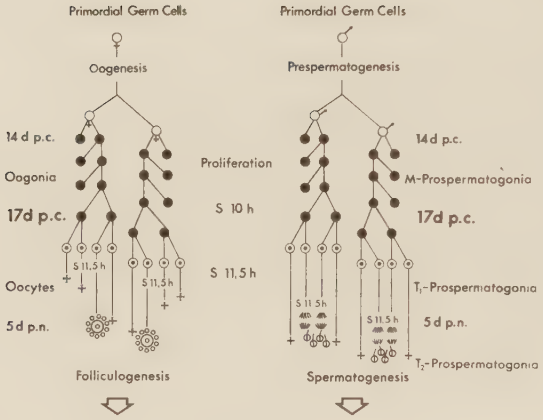

SCHEMA 1




SCHEMA 2

Schema 3:

Kinetik der weiblichen und männlichen Geschlechtszellen der Ratte während der Oogenese und Präspermatogenese. Weibliche und männliche primordiale Geschlechtszellen wandern in die entstehende Gonadenanlage ein.
Um den 14. Tag p.c. entstehen die Oogonien und M-Prospermatogonien, um den 17. Tag p.c. die Oocyten und $T_1$-Prospermatogonien. Die S-Phasen-Dauer von Oogonien und M-Prospermatogonien beträgt ca. 1o Std., die der Oocyten (pränatal) und der $T_1$-Prospermatogonien (postnatal) 11,5 Std..


Primordial Germ Cells
Oogenesis
14 d p.c.
Oogonia
17d p.c.
S 11,5 h
Oocytes
5 d p.n.
Folliculogenesis
Proliferation
S 10 h
S 11,5 h
Primordial Germ Cells
Prespermatogenesis
14 d p.c.
M-Prospermatogonia
17d p.c.
T1-Prospermatogonia
5 d p.n.
T2-Prospermatogonia
Spermatogenesis

SCHEMA 3

## 6.4. Literaturverzeichnis

ADAMEK, R., H.-J. KABERKA, H.-G. LINDAUER, CH. MOHN (1975): Vergleichende histologische und autoradiographische Untersuchungen der letzten Generation der Oogonien und M-Prospermatogonien sowie der postmitotischen Oocyten und $T_1$-Prospermatogonien bei der Wistarratte. Inaug. Diss. Düsseldorf.

ALTMAIER, K. S. (1977): Histoautoradiographische Untersuchungen über die Proliferation von M-Prospermatogonien und Oogonien während der pränatalen Entwicklung der weißen Maus. Inaug. Diss. Bonn.

DORTEN, R. , PESCHEL, CH. (1980): Vergleichende Untersuchungen über den Mitose-Index und den Degenerations-Index der fetalen weiblichen und männlichen Geschlechtszellen zwischen den Tagen 17 p.c. 2 Std. und 17 p.c. 22 Std.. Inaug. Diss. Düsseldorf.

GONDOS, B. (1980): Development and differentiation of the testis and male reproductive tract. In: Testicular development, structure and function (eds.: A. and E. Steinberger). Raven Press. New York, pp 3-20.

HILSCHER, B., W. HILSCHER, G. DELBRÜCK und B. LEROUGE-BÉNARD (1972): Autoradiographische Bestimmung der S-Phasen-Dauer der Gonocyten bei Wistarratten durch Einfach- und Doppelmarkierung. Zeitschrift für Zellforschung 125, 229-251.

HILSCHER, B., W. HILSCHER, B. BÜLTHOFF-OHNHOLZ, U. KRÄMER, A. BIRKE, H. PELZER and G. GAUSS (1974): Kinetics of Gametogenesis. I. Comparative histological and autoradiographic studies of oocytes and transitional prospermatogonia during oogenesis and prospermatogenesis.
Cell. Tiss. Res. 154, 443-470.

HILSCHER, W. and B. HILSCHER (1976): Kinetics of the male gametogenesis.
Andrologia 8, 105-116.

HILSCHER, B. and W. HILSCHER (1978): Kinetics of Gametogenesis. II. Comparative Autoradiographic Studies of Oogonia and Multiplying Prospermatogonia of the Wistar Rat.
Cell. Tiss. Res. 190, 61-69.

LUCIANI, M., M. DE VICTOR and A. STAHL (1977): Preleptotene chromosome condensation stage in human foetal and neonatal testes.
J. Embryol. exp. Morph. 38, 175-186.

MAULÉON, P. (1968): Cinétique de l'ovogénèse chez les mammifères.
La physiologie de la reproduction chez les mammifères, Paris 16. 19.11.1966.
Editions du centre National de la Recherche Scientifique. Paris 168, 125-150.

McLAREN, A. (1979): Persönliche Mitteilung.

McLAREN, A. (1980): Persönliche Mitteilung.

OHNO, S., STENIUS, CH., WEILER, C.P., TRUJILLO, J.M., KAPLAN, W.D., KINOSITA, R. (1962): Early lesions of male Germ Cells in fetal testis of Felis domestica. Experimental Cell Research 27, 401-404.

PETERS, H. and M. CRONE (1967): DNA synthesis in Oocytes of Mammals. Arch. Anat. Microscop.-Morphol. Exptl. 56, 160-170.

RAUH, W. (1926): Ursprung der weiblichen Keimzellen und die chromatischen Vorgänge bis zur Entwicklung des Synapsisstadiums. Beobachtet an der Ratte (Mus. decum alb.). Z. Anat. 78, 637-668.

REHME, P. (1978): Histologische Untersuchung zur Kinetik der Oogonien und Prospermatogonien sowie der Stützzellen und Wandzellen am Modelltier Ratte. Inaug. Diss. Düsseldorf.

WARTENBERG, H. (1976): Comparative Cytomorphologic Aspects of the male Germ Cells, Especially of the „Gonia". Andrologia 8, 117-130.

Klaus Brall
Schloßstr. 17

4o44 Kaarst 2

LEBENSLAUF
==========

Am o5.12.1953 wurde ich als dritter Sohn des Regierungsassessors Siegfried Brall und seiner Ehefrau Annemarie, geborene Sachs, in Köln geboren.

196o wurde ich in Gelsenkirchen eingeschult. Seit 1964 besuchte ich das Düsseldorfer Rethel-Gymnasium und legte dort 1972 das Abitur ab.

Zum Wintersemester 1972/1973 begann ich das Studium der Rechtswissenschaften an der Universität zu Köln.
Im Sommersemester 1973 nahm ich mein Medizinstudium auf. 1979 bestand ich das Medizinische Staatsexamen und erhielt die Approbation als Arzt.

198o habe ich als Assistenzarzt der Medizinischen Klinik des Johanna-Etienne-Krankenhauses in Neuss gearbeitet. Seit 1981 setze ich meine Weiterbildung in der Abteilung für Radiologie und Strahlentherapie des St. Vinzenz-Krankenhauses in Düsseldorf fort.

Herrn Professor Dr. W. Hilscher danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die mir erteilten wertvollen Hinweise und zahlreichen Anregungen.

Bei Frau B. Hilscher möchte ich mich ganz herzlich für die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit bedanken.

Druck: Walter Kleikamp, Zülpicher Str. 205, 5000 Köln 41 (Sülz), Tel.: 44 23 72